

Come gestire correttamente le infezioni dei cateteri intravascolari

Elena Rosselli Del Turco

AOU Bologna

IRCCS Sant'Orsola

04 settembre 2023



CONSENSUS STATEMENT

Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: Clinical guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and (SEIMC) and the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC)[☆]



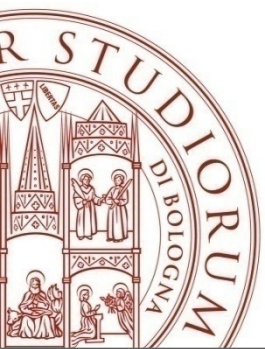
F. Chaves^a, J. Garnacho-Montero^{b,*}, J.L. del Pozo (Coordinators)^c,
Authors: E. Bouza^d, J.A. Capdevila^e, M. de Cueto^f, M.Á. Domínguez^g,
J. Esteban^h, N. Fernández-Hidalgoⁱ, M. Fernández Sampedro^j, J. Fortún^k,
M. Guembe^l, L. Lorente^m, J.R. Pañoⁿ, P. Ramírez^o, M. Salavert^p,
M. Sánchez^q, J. Vallés^r

IDSA GUIDELINES

Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America

Leonard A. Mermel,¹ Michael Allon,² Emilio Bouza,³ Donald E. Craven,³ Patricia Flynn,⁴ Naomi P. O'Grady,⁵ Issam I. Raad,⁶ Bart J. A. Rijnders,¹⁰ Robert J. Sherertz,⁷ and David K. Warren⁸

¹Division of Infectious Diseases, Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, Rhode Island; ²University of Alabama-Birmingham Hospital, Birmingham, Alabama; ³Tufts University School of Medicine, Lahey Clinic Medical Center, Burlington, Massachusetts; ⁴St. Jude Children's Research Hospital, Children's Infection Defense Center, Memphis, Tennessee; ⁵National Institutes of Health, Critical Care Medicine Department, Bethesda, Maryland; ⁶Section of Infectious Diseases, University of Texas-Cancer Center, Houston; ⁷Section of Infectious Diseases, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina; ⁸Division of Infectious Diseases, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri; ⁹Servicio de Microbiología Clínica y E. Infecciosas Hospital General "Gregorio Marañón," Madrid, Spain; and ¹⁰Internal Medicine and Infectious Diseases, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands



INTRODUZIONE

Definizioni

CRBSI: catheter-related BSI

Segni clinici di sepsi

+

Emocolture periferiche positive in assenza di una evidente altra fonte di infezione
+ **una delle seguenti**

Colturale positivo semiquantitativo (>15 CFU) o quantitativo ($>10^3$ CFU) su parte del catetere con lo stesso organismo isolato su sangue periferico

oppure

Emocolture quantitative simultaneamente positive con un rapporto $\geq 3:1$ (CVC vs. periferico)

oppure

Tempo differenziale di crescita ≤ 2 ore tra emocolture su sangue centrale e periferico

CLABSI: central-line associated BSI

Infezione primaria del torrente circolatorio in un paziente **portatore** di catetere venoso centrale **da almeno 48 ore** al momento dell'esordio clinico

+

Assenza di una fonte di infezione **alternativa**

CRBSI complicate

→ Peggior prognosi, terapia prolungata, rimozione del device

- IE (**tempo** e **rimozione**)
- tromboflebite suppurativa (**tempo** e **rimozione**)
- embolismi settici a distanza (**tempo** e **rimozione**)
- infezione del tunnel o del porth (**rimozione**)
- severità del coinvolgimento sistemico (**rimozione**)
- mancata risposta clinica e/o microbiologica a 72h (**rimozione**)
- paziente immunocompromesso

Epidemiologia

Incidenza ospedaliera

15-30% di tutte le BSI nosocomiali

Mortalità 12-25%

Aumento dei costi ospedalieri

Circa 18000 euro ad episodio

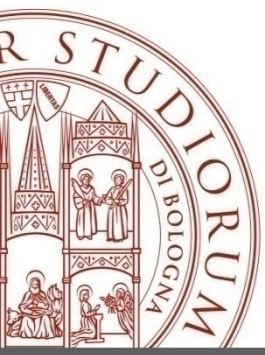
Prolungamento del ricovero

Fattori di rischio

- Dialisi
- NPT
- Prolungata degenza in ICU
- APACHE score II elevato
- Cattiva gestione e igiene del device
- Prolungata permanenza del device (> 10 giorni)
- Tipo di device e sede di inserzione

Eziologia

- CoNS
- *S. aureus*
- Enterococchi
- Candida spp
- Batteri gram -



PANORAMICA SUI CATETERI VASCOLARI

Cateteri venosi periferici

Cateteri periferici corti (i.e. agocannule)

Lunghezza: 2-6 cm

Posiz. in urgenza: si

Durata: 24-48 ore se semplici, max 7 giorni con prolunga

Uso extra-osp.: no



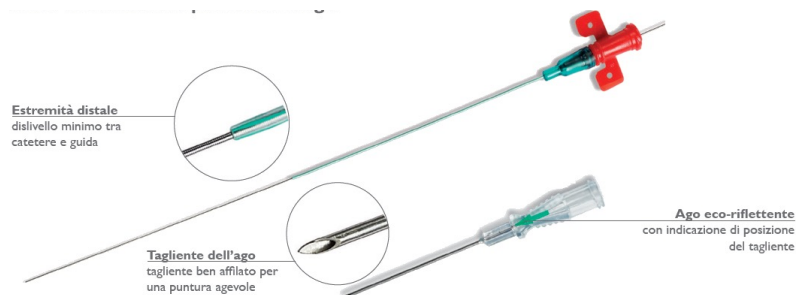
Cannule lunghe (i.e. mini-midline)

Lunghezza: 6-15 cm

Posiz. in urgenza: si

Durata: 1-3 settimane

Uso extra-osp.: solo brevi periodi



Midline

Lunghezza: >15 cm

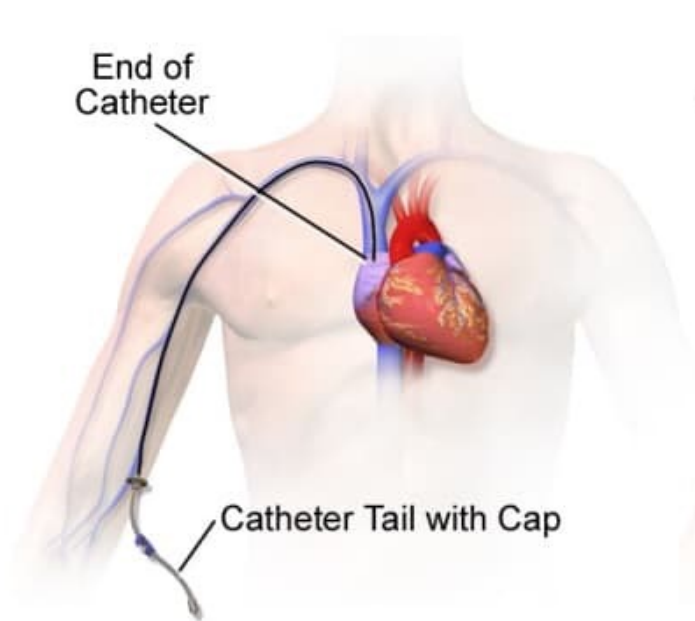
Posiz. in urgenza: no

Durata: mesi

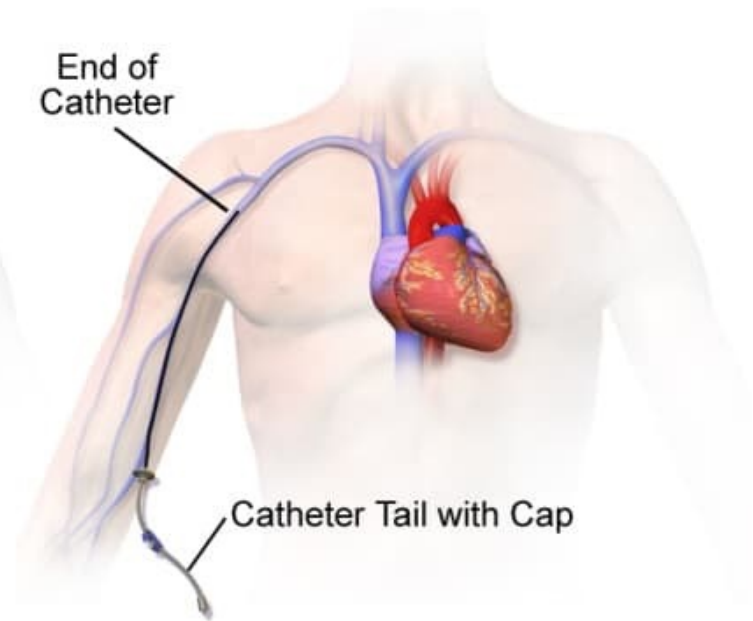
Uso extra-osp.: si



Midline vs PICC



PICC Catheter



Midline Catheter

Cateteri venosi centrali

CICC – centrally inserted central catheters

Puntura e incannulamento di vene della regione cervico-toracica (anonima, succlavia, ascellare, giug. int., giug. est.)

PICC – peripherally inserted central catheters

Puntura e incannulamento di vene del braccio (basilica, brachiale, cefalica, ascellare)

FICC – femorally inserted central catheters

Puntura e incannulamento di vene della regione inguinale (femorale comune, superficiale, safena)



WoCoVa

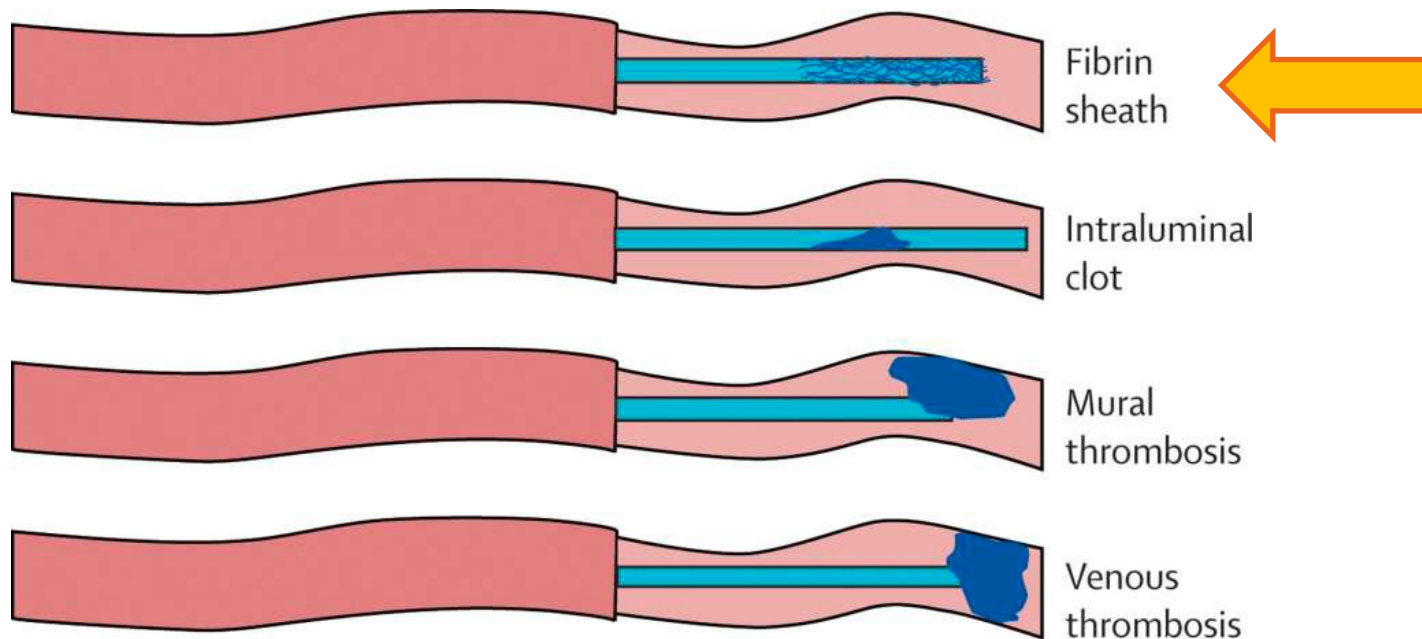
Cateteri venosi centrali

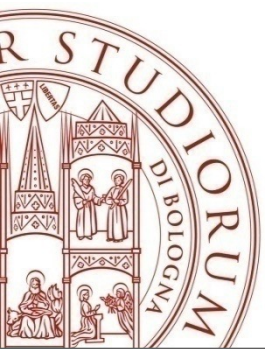
Possono essere:

- ❖ CVC “semplici” o percutanei
- ❖ Tunnellizzati (il catetere percorre un tratto di vari cm nel sottocute prima di entrare nella vena)
- ❖ Dotati di cuffia di ancoraggio (inserita nel sottocute)
- ❖ Collegati a serbatoio totalmente impiantato (i.e. port-acath)

Guaina fibroblastica

- Reazione da "corpo estraneo» (catetere) del tessuto sanguigno
- Non prevenibile
- Incidenza ALTA 10-56%
- Si sviluppa molto rapidamente (24 ore)
- Fenomeno fisiopatologico innocuo
- Potenziale motivo di malfunzionamento (infonde non aspira, stravasato)
- Distinzione da trombosi CR: FS non richiede alcun trattamento anticoagulante





DIAGNOSI

Sospetto clinico:

Febbre, brividi o ipotensione in paziente portatore di CV soprattutto se non ci sono fonti di infezione alternative

POCO SPECIFICI, POLIMORFI

Aumentano il sospetto:

- segni di infezione a **livello locale** (*specifici ma poco sensibili*)
- **emok positive** per microrganismi tipici colonizzanti cutanei
- **persistente o ricorrente** positività emok per questi microrganismi
- riscontro di infezioni focali da disseminazione ematogena (**embolismi periferici**, st polmonari)

Diagnosi microbiologica



Diagnosi conservativa 1

Corretta esecuzione delle emocolture

- **1 set da ogni lume** del catetere vascolare e **1 set da veni-puntura periferica**
- almeno **20 ml** di sangue in ogni flacone
- in asepsi e dopo disinfezione cute (clorexidina alcolica 2%, aspettare 30'')
- diversi siti veni-puntura
- **prima** di iniziare la terapia antibiotica
- **immediato inoculo** nei flaconi (ATTENZIONE al flacone da aerobi)
- **immediata incubazione**

È il volume di sangue che
correla con la sensibilità,
non il numero di flaconi

<3%contaminazione

- ❖ METODO CONVENZIONALE (DTP)
- ❖ METODO QUANTITATIVO



Diagnosi conservativa 2

Tempo di positivizzazione differenziale (DTP)

❖ Emocolture convenzionali prelevate contemporaneamente da catetere e da sangue periferico

→ Entrambe positive, con positivizzazione almeno 120' prima di quelle prelevate da catetere vs a quelle da periferico

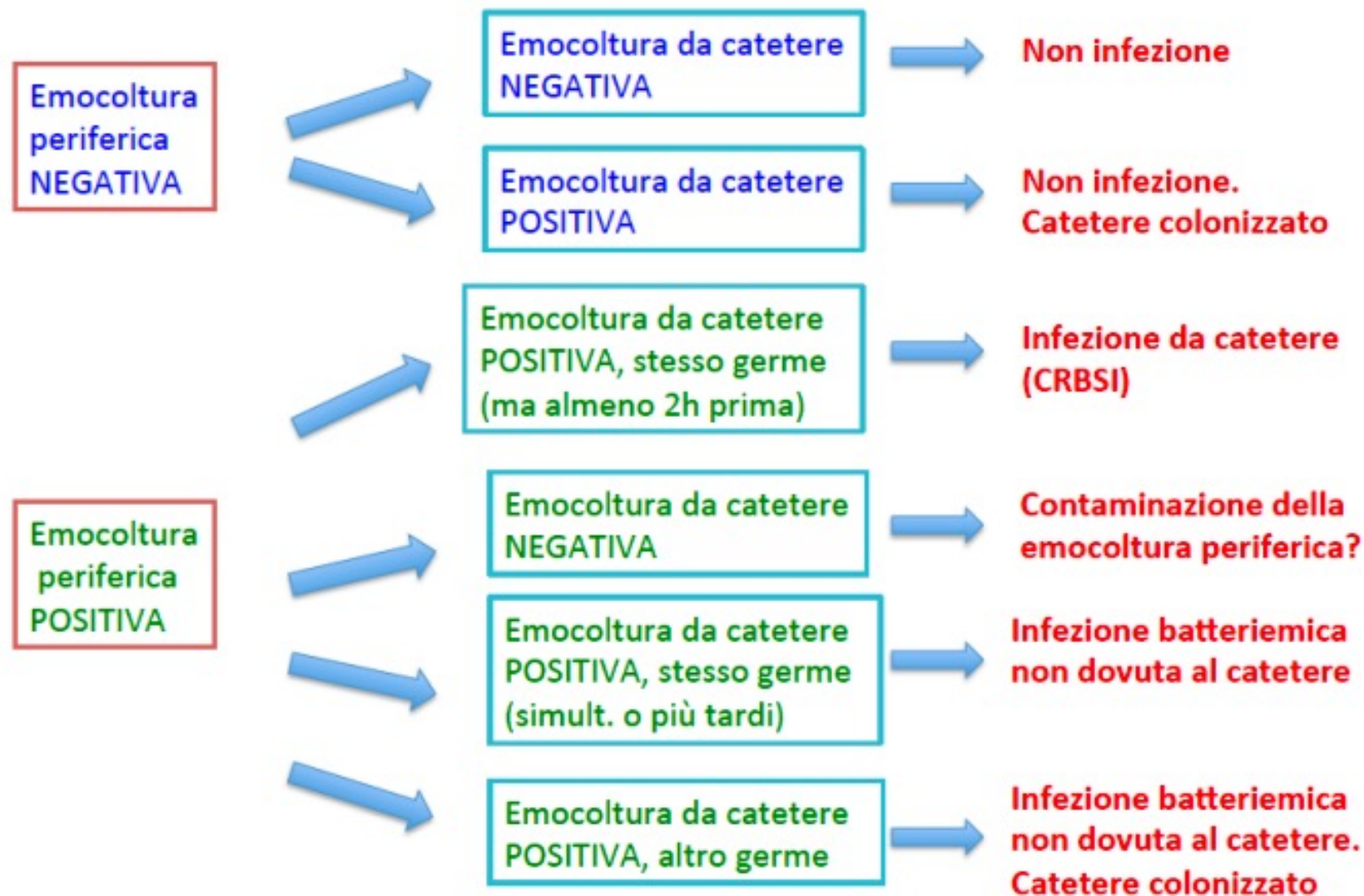
Un differenziale del tempo di crescita su emocolture da periferico $\geq 120'$ rispetto a quelle da catetere con crescita dello **stesso microrganismo** è altamente suggestivo per CRBSI

Sensibilità 85%, specificità 81%



ATTENZIONE!! Manca **cut-off** per *Candida* spp., in particolare per *C. glabrata*

Interpretazione della DTP



Diagnosi conservativa 3

Metodo quantitativo

- Metodo migliore per la diagnosi conservativa
- Un'emocoltura quantitativa con una conta colonie 3-5 volte maggiore o più da catetere Vs al prelievo da periferia
- Sensibilità 87%, specificità 98%
- Forse poco utile nei cateteri short-term
- Complesso e di difficile attuazione (richiede la processazione del campione entro 20-30' dalla raccolta)
- Mancanza di linee guida e di chiari cut-off



Diagnosi conservativa 4

Popolazioni speciali: emodializzati

1. Chi dializza da CVC ha rischio 10 volte maggiore di BSI vs a chi dializza da fistola o graft
2. Difficoltà a ottenere emocolture periferiche per scarso/assente patrimonio venoso; non usare vene che vogliono essere usate per fare le fistole o graft
3. Se emocolture raccolte durante sessione dialitica omettere quelle da periferico → *non si può fare la valutazione differenziale quindi hai meno indizi sul ruolo del CV*
4. Se out-patient può esserci più lungo tempo pre-incubazione con rischio di falsi-negativi



Diagnosi non conservativa 1

Rimozione del device

La decisione sulla rimozione del catetere dipende da molti fattori:

- tipo di catetere
- necessità e facilità di riposizionamento di un nuovo device
- status immunologico
- gravità della patologia di base
- presenza e gravità della sepsi

Il colturale della punta del device deve essere fatta solo se si sospetta una CR-BSI.

Diagnosi non conservativa 2

Coltura del device

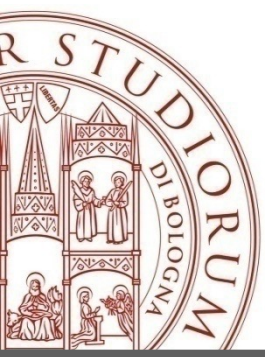
Metodo qualitativo: sconsigliato, non distingue colonizzazione Vs infezione

Metodo semi-quantitativo:

- colturale della superficie esterna del catetere
- più semplice
- falsi positivi: colonizzanti cutanei che hanno colonizzato superficie esterna di cateteri posizionati da poco
- cut-off ≥ 15 CFU

Metodi quantitativi:

- coltura la parte endoluminale
- più complessi
- colonizzanti endoluminali in cateteri in sede da tempo
- cut-off $\geq 10^3$ CFU/segmento (10^2 se sonicazione)



TERAPIA SOURCE CONTROL + TERAPIA ANTIMICROBICA

Gestione del device

Rimozione immediata in caso di:

- instabilità emodinamica
- secrezioni purulenti al sito di inserzione
- immunosoppressione
- portatori di trapianto
- portatori di protesi o altri device
- batteriemia/fungemia persistente > 72h

CONTROINDICATA LA SOSTITUZIONE SU FILO GUIDA

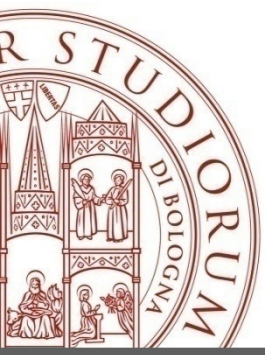
Mantenimento in sede accettabile in caso di:

- ✓ Infezione del CVC da dialisi
- ✓ CoNS in assenza di complicanze

Gestione delle colonizzazioni

Coltura punta CVC positiva MA emocoltura periferica negativa

- ❖ ***S. aureus***: se segni e sintomi di interessamento sistemico o locale → terapia antibiotica sistemica raccomandata (5-7 giorni) (**studi retrospettivi, dati discordanti**)
- ❖ ***Candida spp***: da individualizzare nei pazienti non neutropenici e senza difetti valvolari con segni di infezione sistemica. Controindicata in assenza di segni di infezione sistemica (**studi retrospettivi, dati discordanti**)
- ❖ **Altri** microrganismi: **mancano dati** a supporto di qualsiasi raccomandazione



TERAPIA ANTIMICROBICA

Terapia antimicrobica empirica 1

Attività battericida nei confronti di *S. aureus* e CoNS

VANCOMICINA

Classicamente considerata la PRIMA scelta **MA**

- Vs MRSA: ridotto successo terapeutico se MIC > 1.5 microg/ml vs **DAPTOMICINA**
- Vs MSSA: ridotta efficacia terapeutica vs beta-lattamici

DAPTOMICINA

Consigliata in caso di shock settico, AKI, recente esposizione a vancomicina o elevata prevalenza locale di SA con MIC vancomicina ≥ 1.5 microg/ml

Più battericida Vs **VANCOMICINA**

- 1 trial randomizzato: non inferiorità,
- 1 metanalisi BSI MRSA: superiorità
- 1 studio osservazionale che confronta 40 pz neoplastici con CRBSI da gram+ trattati con daptomicina Vs coorte storica trattata con vancomicina: eradicazione microbiologica e risoluzione clinica più rapide

LINEZOLID *può essere usato in caso di controindicazioni a tutti gli agenti suddetti*

TEICOPLANINA **Non** *indicata data la percentuale rilevante di CoNS con ridotta suscettibilità*

Terapia antimicrobica empirica 2

Quando aggiungere un trattamento **anti-gram-** e/o **antifungino**

- instabilità emodinamica ● ●
- catetere femorale ● ●
- colonizzazione da gram-/*Candida* spp ● / ●
- neoplasie ●
- neutropenia o patologie ematologiche ●
- trapianto di organo solido o di midollo ● ●
- prolungata permanenza in ICU ●
- NPT ●
- uso prolungato di terapie antibiotiche ad ampio spettro o anti anaerobi ●

agenti Anti-Pseudomonas

BDG

Terapia antimicrobica empirica 3

Popolazioni speciali: emodializzati

1. Maggiore prevalenza di *S. aureus*
2. Bisogna cercare di salvare il device
3. Dubbio beneficio della *lock-therapy* in associazione alla terapia antibiotica sistemica
4. Se si decide di rimuovere il device, valutare anche la sostituzione su filo guida



S. aureus - 1

RIMOZIONE DEL DEVICE? sempre e il prima possibile

COSA?

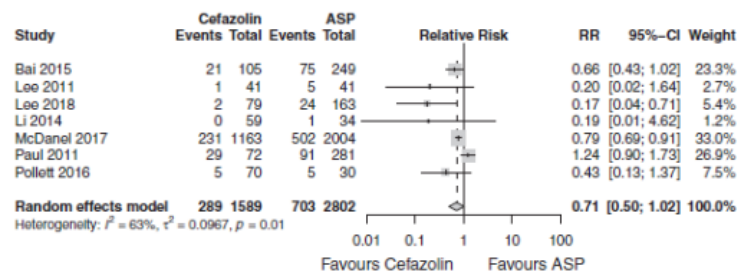
MSSA

- **Oxacillina** 3 g ogni 6 ore in infusione estesa di 4 ore
- **Cefazolina** 2 g ogni 8 ore - 2g ogni 6ore o 8g in 24 ore **i.c.**
- *Ceftriaxone*
- *Allergici a penicillina: daptomicina* 6-8 mg/kg/die in bolo lento o glicopeptide

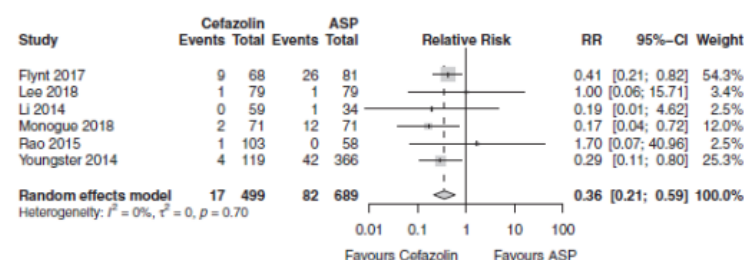
MIC vanco >1.5 microl/ml

- MSSA: outcome peggiore
- MRSA: NO vancomicina

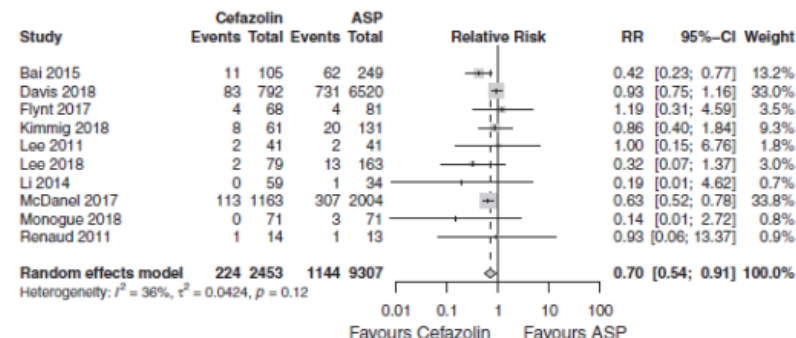
90-day all-cause mortality



Nephrotoxicity



30-day all-cause mortality



ATTENZIONE EFFETTO INOCULO
Mortalità 30gg: RR 2.65; 95% CI,
1.10–6.42; $P = .03$

Miller et al. *OFID* 2018

Wies et al CMI 2019

S. aureus - 2

**BSI persistente > 72 h
fattore prognostico
negativo**

COSA?

MRSA

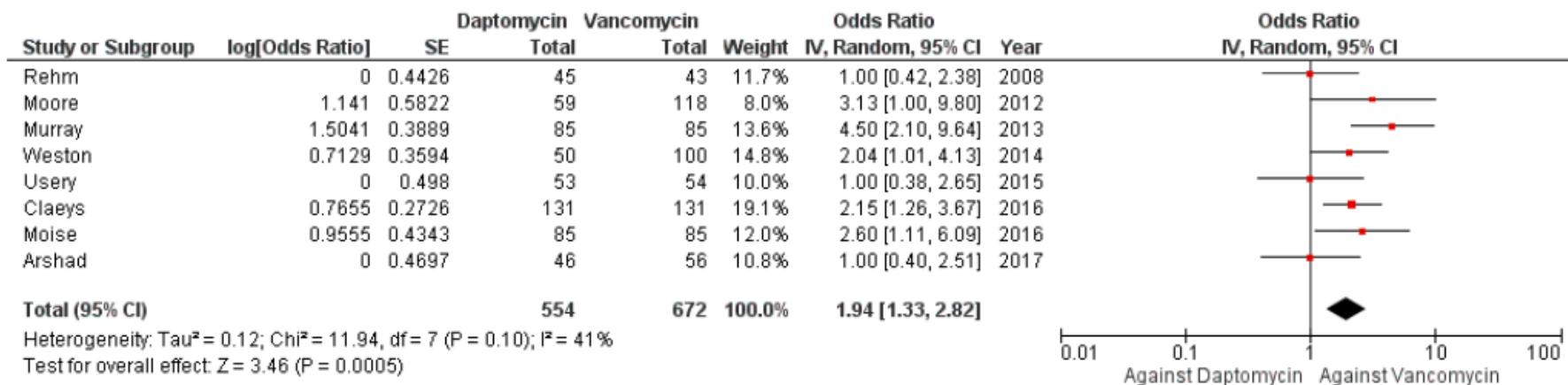
- **Vancomicina** in infusione continua (target 15-20 mg/l)
- **Teicoplanina** 10-12 mg/kg/die (target 20-30 mg/l)
- **Daptomicina** 6-8 mg/kg/24h
- **Daptomicina + beta lattamico (oxacillina/cefazolina/ceftarolina...)**
- **Daptomicina + fosfomicina** 16 gr die in infusione continua (previo 8 g di carico)
- **Ceftarolina** 600 mg ogni 12 ore – 600 mg 8 ore
- Linezolid 600 mg ogni 12 ore
- *Dalbavancina 1500 mg o 1000 + 500 mg*

QUANTO A LUNGO? **14 giorni** dalle prime emocolture negative nelle forme **non complicate**

EMOCOLTURE DI CONTROLLO? **Sempre**

ECOCARDIOGRAFIA? **Sempre**

S. Aureus - 3



Maraolo et al. *Antibiotics* 2021

CAMERA2

- **PRIMARY OUTCOME:** At 90 days, 127 (37%) participants had reached the primary endpoint and 63 (18%) had died. No differences between groups were found
- **SECONDARY OUTCOME** there was a markedly increased risk of acute kidney injury in the combination arm. Of patients who received combination therapy, 30% developed acute kidney injury vs 9% in the standard therapy arm

Tong S et al ECCMID 2019

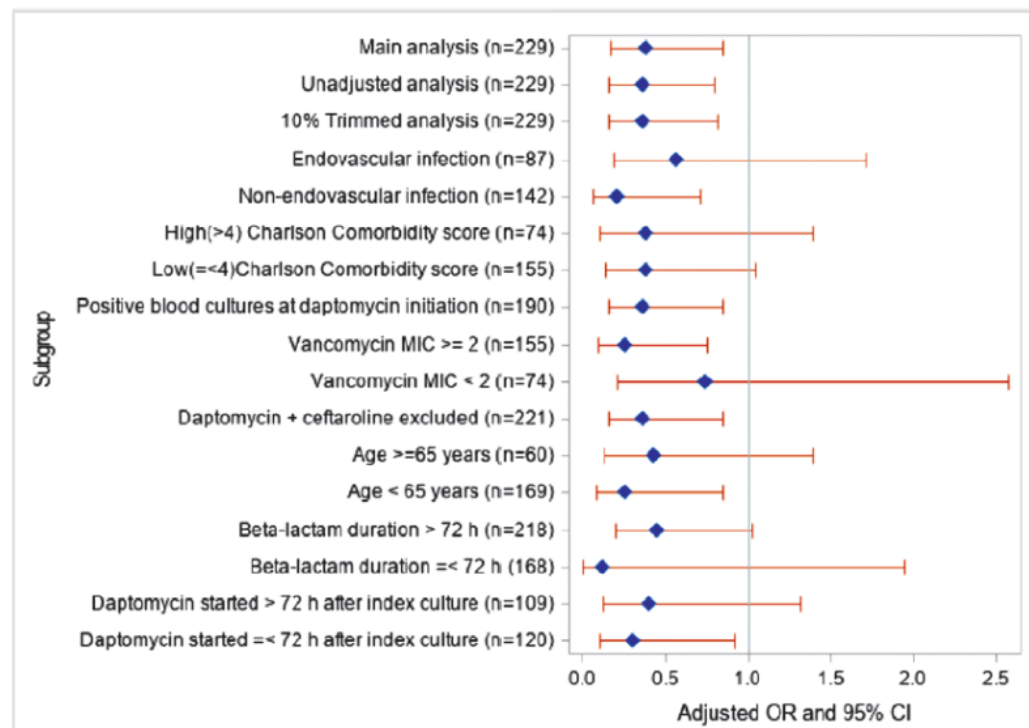
Daptomycin Plus β -Lactam Combination Therapy for Methicillin-resistant Staphylococcus aureus Bloodstream Infections: A Retrospective, Comparative Cohort Study

Jorgensen SCJ et al CID 2019

SOURCES

DAP: endocarditis 38%,
SSTI 15% (p=0.007 vs
DAP + BL),
osteoarticular 15%
(p=0.0022 vs DAP+BL)

DAP + beta lactam:
endocarditis 31%, SSTI
31%, osteoarticular
37%



Clinical Data on Daptomycin plus Ceftaroline versus Standard of Care Monotherapy in the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia

Geriak et al. Antimicrob Agents Chemother. 2019 Apr 25;63(5)

Table 4. Outcomes

Outcome	Combination		P
	Therapy	Monotherapy	Value
Mortality [N (%)]			
In Hospital	0 (0)	6 (26)	0.02
30 Day	0 (0)	6 (26)	0.02
90 Day	0 (0)	7 (30)	0.03
Bacteremia duration (days)	3 (1.5, 5.5)	3 (1, 5.3)	0.56
[median (IQR)]			

Daptomycin + Fosfomycin: RCT

Pujol et al CID 2021

- Patients with MRSA BSI randomized to receive DAP or DAP+ FOS
- Primary endpoint = Treatment success (patient alive, clearance of BSI, no relapse within 90 days)
- Results
 - Treatment success (54.1% vs. 42.0%; relative risk: 1.29, 95%CI 0.93 to 1.8, $p=0.135$).
 - daptomycin plus fosfomycin was associated with lower microbiologic failure (0 vs. 9 patients, $p=0.003$)
 - lower complicated bacteremia (16.2% vs. 32.1%; $p=0.022$).
 - Adverse events leading to treatment discontinuation occurred in 13 of 74 patients (17.6%) receiving daptomycin plus fosfomycin, and in four of 81 patients (4.9%) receiving daptomycin alone ($p=0.018$).

CoNS

RIMOZIONE DEVICE? non obbligatoria

- a. *Rimozione del device*
- b. *Mantenimento device in sede → 5-7 giorni di terapia antibiotica (valutare lock-therapy)*

Se presenza di altri device protesici o BSI persistente anche nonostante rimozione del device 10-14 giorni

COSA?

MS CoNS

- Oxacillina 3 g ogni 6 ore in infusione estesa di 4 ore
- Cefazolina 2 g ogni 8 ore in infusione di 1 ora
- *Allergici a penicillina*: daptomicina 6-8 mg/kg/die in bolo o glicopeptide

MR CoNS

- Vancomicina in infusione continua (target 15-20 mg/l)
- Teicoplanina 10-12 mg/kg/die (previo carico) (target 20-30 mg/l)
- Daptomicina 6-8 mg/kg/die in bolo
- *Dalbavancina*

ATTENZIONE: *S. lugdunensis*
va gestito come *S. aureus*

EMOCOLTURE DI CONTROLLO? Si se il catetere non è stato rimosso

ECOCARDIOGRAFIA? Non obbligatoria

Enterococcus spp

RIMOZIONE DEL DEVICE? **raccomandata**

COSA?

E. faecalis e in generale forme ampi-S

- **Ampicillina** 3 gr ogni 6 ore in infusione estesa di 4 ore

**Vancomicina inferiore ad
ampicillina nelle forme
sensibili**

E. faecium e in generale forme ampi-R

- **Vancomicina** in infusione continua (target 15-20 mg/l)

- **Teicoplanina** 10-12 mg/kg/die (target 20-30 mg/l)

- **Linezolid** 600 mg ogni 12 ore

- *Dalbavancina*

X DAPTOMICINA

QUANTO A LUNGO? 7-14 giorni in assenza di complicanze

EMOCOLTURE DI CONTROLLO? **Sempre**

ECOCARDIOGRAFIA? **Sempre**

Gram-

RIMOZIONE DEL DEVICE? Raccomandata e da effettuare il **prima possibile**

COSA?

Mancano studi clinici

La terapia antibiotica deve essere decisa sulla base del profilo di suscettibilità del patogeno utilizzando l'antibiotico a spettro più stretto, secondo i principi dell'AMS

QUANTO A LUNGO?

Mancano studi clinici

Probabilmente sono sufficienti 7 giorni

Candida spp

RIMOZIONE DEVICE? **Sempre** ed il prima possibile

COSA?

- Echinocandine o amfotericina B liposomiale
- eventuale decalage ad azoli è possibile se:
 - ✓ source-control
 - ✓ patogeno sensibile
 - ✓ risposta clinica
 - ✓ risposta microbiologica

QUANTO A LUNGO?

14 giorni dalle prime emocolture negative

EMOCOLTURE DI CONTROLLO? **Sempre**

ECOCARDIOGRAFIA? **Sempre**

Terapia antimicrobica mirata

Switch a terapia per os

Tutti i pazienti dovrebbero essere trattati inizialmente ev.

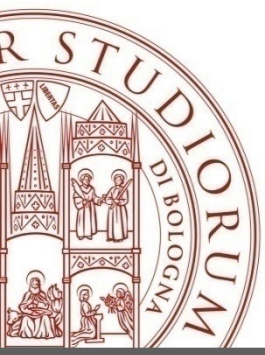
La scelta sull'eventuale passaggio a terapia per os deve valutare

1. source-control
2. risposta clinica durante le prime 48-72 ore di terapia empirica
3. identificazione e spettro di suscettibilità
4. eventuali complicazioni della BSI

Mancano studi mirati sulle CRBSI

- ❖ RCT su BSI o deep-seated infection da SA e CoNS, 40% CR BSI:
 - FQs+rifampicina prima ev, switchati per os appena possibile
 - non differenze di tasso di cura microbiologica,
 - gruppo per os: ospedalizzazione più corta
- ❖ Studio open-label non comparativo: 282 candidemie metà circa CRBSI
 - early oral step-down a fluconazolo dopo 5 giorni
 - efficace, sicuro, riduceva tempo di ospedalizzazione

CRBSI da gram-: ragionevole nei pazienti con source control, risposta microbiologica rapida e assenza di localizzazioni metastatiche



TERAPIA CONSERVATIVA: ANTIBIOTIC LOCK THERAPY

Terapia conservativa: antibiotic lock-therapy

Table 4 Indications for catheter removal in patients with CRBSI.

CRBSI presenting with septic shock
CRBSI caused by certain pathogens: <i>S. aureus</i> , non-fermenting Gram-negative bacilli, <i>Candida</i> spp. or <i>Mycobacterium</i>
Metastatic complications (endocarditis, thrombophlebitis or septic pulmonary embolism)
Bacteremia (or candidemia) persisting after 72 h of adequate treatment
Pus is observed at the insertion site
Signs of infection at the subcutaneous tunnel
No possibility of antibiotic lock therapy

- ❖ CONTROINDICATA nei pazienti con localizzazioni metastatiche o complicazioni infettive locali
- ❖ SEMPRE associata alla terapia antibiotica sistemica
- ❖ SEMPRE raccomandata in caso di mantenimento in sede del catetere
- ❖ POSSIBILE, da valutare, nei pazienti senza complicazioni locali/sistemiche in enterococchi, *Corynebacterium*, gram-

Terapia conservativa: antibiotic lock-therapy

Farmaco ideale:

1. elevata attività antibiofilm
2. stabile ad elevate concentrazioni (100-1000 volte > MIC) delle cellule batteriche in fase planctonica
3. stabile a lungo (giorni) a temperatura ambiente
4. compatibile con co-somministrazione con anticoagulanti
5. basso potenziale per sviluppo di resistenze
6. cost-effective

Mancanza di RCT

VANCOMICINA

- ✓ Molecola più utilizzata
- ✓ 2000 mg/l ((precipita a 10000 mg/l)
- ✓ Stabile a T 37°
- ✓ Co-somministrabile con eparina 20-100 IU/ml e 4% sodio citrato
- ✓ Co-somministrabile con altri antibiotici (cipro, genta, amika, ceftazidime)
- ✓ Efficace nel 77-93% delle infezioni da CoNS

Terapia conservativa: antibiotic lock-therapy

Farmaco ideale:

1. elevata attività antibiofilm
2. stabile ad elevate concentrazioni (100-1000 volte > MIC) delle cellule batteriche in fase planctonica
3. stabile a lungo (giorni) a temperatura ambiente
4. compatibile con co-somministrazione con anticoagulanti
5. basso potenziale per sviluppo di resistenze
6. cost-effective

Mancanza di RCT

TEICOPLANINA

- ✓ Efficacia superiore a vancomicina
- ✓ 10000 mg/l (5000-20000 mg/l)
- ✓ Stabile a T 37°C per 96 ore
- ✓ Co-somministrabile con eparina 100 IU/ml
- ✓ Co-somministrabile con altri antibiotici (gentamicina, amikacina)

Terapia conservativa: antibiotic lock-therapy

Farmaco ideale:

1. elevata attività antibiofilm
2. stabile ad elevate concentrazioni (100-1000 volte > MIC) delle cellule batteriche in fase planctonica
3. stabile a lungo (giorni) a temperatura ambiente
4. compatibile con co-somministrazione con anticoagulanti
5. basso potenziale per sviluppo di resistenze
6. cost-effective

Mancanza di RCT

DAPTOMICINA

- ✓ 3500-5000 mg/l
- ✓ Stabile a T 37°C per 96 ore
- ✓ Co-somministrabile con eparina 100, 400 e 5000 IU/ml, 4% sodio citrato (4000 mg/l) e 25% etanolo
- ✓ Efficace nel 85% dei casi in uno studio su 13 pazienti

Terapia conservativa: antibiotic lock-therapy

Farmaco ideale:

1. elevata attività antibiofilm
2. stabile ad elevate concentrazioni (100-1000 volte > MIC) delle cellule batteriche in fase planctonica
3. stabile a lungo (giorni) a temperatura ambiente
4. compatibile con co-somministrazione con anticoagulanti
5. basso potenziale per sviluppo di resistenze
6. cost-effective

Mancanza di RCT

CIPROFLOXACINA

- ✓ 2000 mg/l
- ✓ Stabile a T 37°C per 10 giorni
- ✓ Precipita se co-somministrata con eparina, pur mantenendo efficacia
- ✓ Utilizzata per il trattamento di infezioni da gram -, incluso *P. aeruginosa*

Terapia conservativa: antibiotic lock-therapy

Farmaco ideale:

1. elevata attività antibiofilm
2. stabile ad elevate concentrazioni (100-1000 volte > MIC) delle cellule batteriche in fase planctonica
3. stabile a lungo (giorni) a temperatura ambiente
4. compatibile con co-somministrazione con anticoagulanti
5. basso potenziale per sviluppo di resistenze
6. cost-effective

Mancanza di RCT

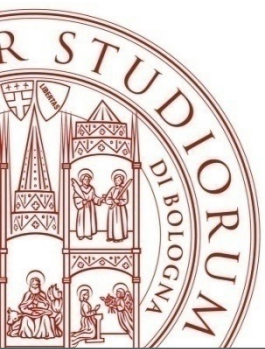
AMIKACINA

- ✓ Molto utilizzata
- ✓ 2000 mg/l (1500-60000 mg/l)
- ✓ Stabile a T 37°C
- ✓ Co-somministrabile con eparina
- ✓ Efficacia > 90%

Terapia conservativa: antibiotic lock-therapy

- **Preparazione galenica** (Farmacia Ospedaliera)
- Conservare a TC 4° per 3-7 giorni
- Indicativamente 2-3 ml nei cateteri tunnelizzati, 3-5 ml nei port totalmente impiantabili (volume variabile in base allo specifico device)
- Frequenza di ricambio soluzione non definita, di solito ogni 24-72 ore (da aumentare all'aumentare della frequenza di uso del device)
- Dopo il periodo di azione, prima della sostituzione con la dose successiva, la soluzione deve essere rimossa (non iniettata) ed il lume del device sottoposto a lavaggio
- **Il device non dovrebbe essere utilizzato durante la ALT (se proprio necessario, ALT minimo 12 ore al giorno)**
- **Vanno trattati tutti i lumi**, se il catetere ne ha più di uno
- **Durata non definita**, classicamente 10-14 giorni (forse meno per gram -?)
- **DEVE SEMPRE ASSOCIARSI ALLA TERAPIA ANTIBIOTICA SISTEMICA**

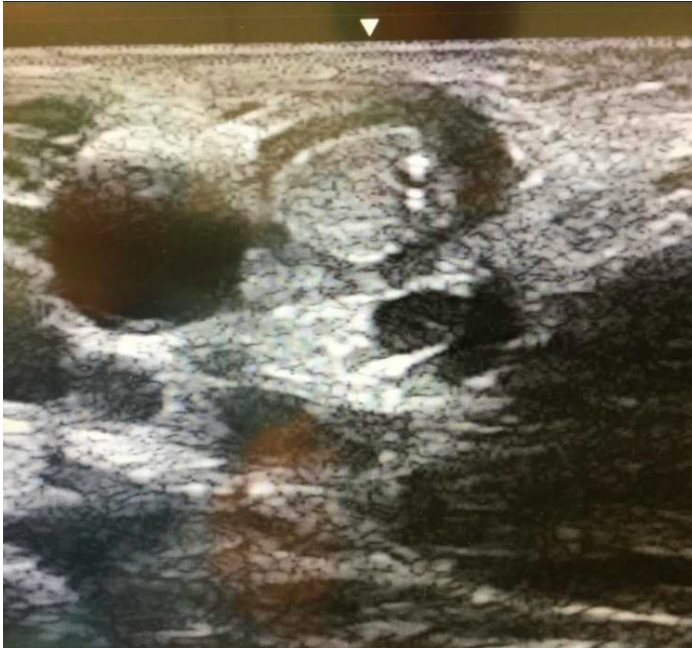
Taurolidina, etanolo al 70%, EDTA e citrato sono stati utilizzati per la prevenzione e la terapia conservativa delle CR-BSI ma **servono maggiori dati**



GESTIONE DELLE COMPLICANZE LOCALI

Tromboflebite suppurativa

- Patogenesi complessa, legame trombosi-CRBSI bidirezionale
- Ricerca proattiva della trombosi nelle sospette CRBSI (st se persistenti)
- US (70-100% sensibilità, 93% specificità), CT o flebografia
- Mandatoria la rimozione del catetere
- Terapia antibiotica sistemica prolungata per almeno 4-6 settimane
- Eventuale chirurgia (drenaggio di eventuali raccolte e/o resezione della vaso)
- Terapia antitrombotica (sistemica e/o trombolisi)
- Follow-up clinico, ultrasonografico e con biomarkers
- PCT: se > 1.5 ng/ml al giorno 3 si associa a mancata risposta (sens e spec 98%)



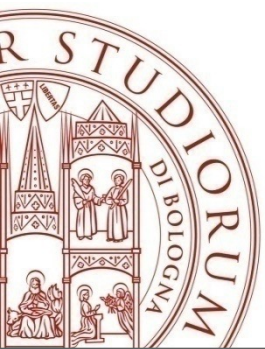
Trombosi



Guaina fibroblastica

Gestione delle complicanze locali: infezione del sito di inserzione

- Short-term catheters: rimozione obbligatoria in caso di dolore, indurimento, eritema o presenza di essudato a livello del sito di inserzione
- CVC non tunnellizzati: rimozione obbligatoria in caso di dolore, indurimento, eritema o presenza di essudato a livello del sito di inserzione
- Cateteri long-term: se infezione locale non complicata si può tentare approccio conservativo, eventualmente con antibiotici sistemici; se non risposta dopo 72 ore va rimosso il device
- Tunnellite: in generale approccio conservativo è gravato da elevate percentuali di fallimento
 - Non da emodialisi: rimozione, incisione e drenaggio e 7-10 giorni di terapia antibiotica se non c'è setticemia
 - Da emodialisi senza febbre: si può tentare approccio conservativo solo con antibiotico sistemico
 - Da emodialisi con febbre: rimozione + ABT sistemica
- Port: rimozione, incisione e drenaggio e 7-10 giorni di terapia antibiotica se non c'è setticemia o altre complicazioni; se non è possibile rimuoverlo va fatta ALT + terapia antibiotica sistemica



FOLLOW-UP

Follow-up

Emocolture di controllo

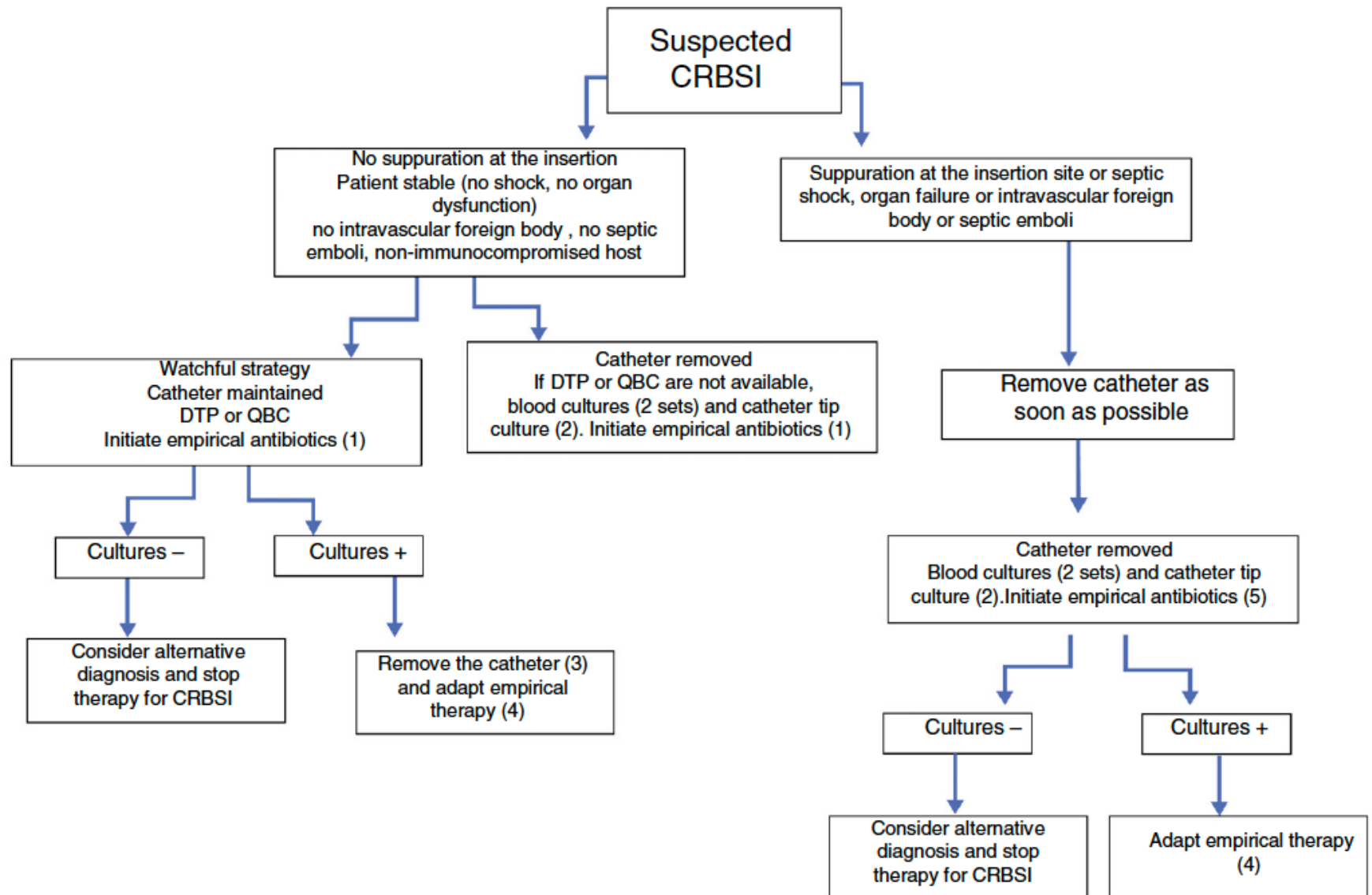
- SEMPRE se *S. aureus* e *Candida* spp
- **SEMPRE se strategia conservativa**

Ecocardiografia

- SEMPRE in CR-BSI da *S. aureus*
- RACCOMANDATO fortemente anche in *Candida* spp ed enterococchi
- **SEMPRE se batteriemia persistente a 72 ore**

Alcuni dati su outcome favorevole in CRBSI da *S. aureus* senza esecuzione di ecocardiografia in assenza di:

- BSI persistente
- emodialisi
- foci metastatici
- IVDA
- CVC impiantabili
- device intracardiaci
- protesi valvolari/vascolari
- pregresse EI o anomalia strutturali cardiache (6 studi)



Confirmed CRBSI

Coagulase-Negative *Staphylococcus*

- CoNS (1)
- Consider catheter removal (if not done) (2)
- Antimicrobial therapy for 5 days (3)
- Vancomycin is the first option (4)
- Echocardiography is not mandatory (5)
- Remove catheter if *S. lugdunensis* is isolated
- Catheter retained
 - Antimicrobial therapy for 10-14 days
 - Vancomycin is the first option (4)
 - ALT with vancomycin for 10-14 days
 - Echocardiography is not mandatory (5)

Staphylococcus aureus

- Removal of the catheter is mandatory
- Antimicrobial therapy for 14 days (6)
- Cloxacillin or cefazolin are the alternatives for MSSA
- Vancomycin or daptomycin are the alternatives for MRSA (7) (8)
- Echocardiography is mandatory

Enterococcus spp.

- Removal of the catheter is mandatory
- Antimicrobial therapy for 7-14 days
- Ampicillin is the drug of choice for susceptible strains (9)
- Vancomycin is the alternative for strains resistant to ampicillin (10)
- Echocardiography is mandatory

Gram-negative *bacilli*

- Remove the catheter (if not done) (2)
- Antimicrobial therapy for at least 7 days (3)
- Antimicrobial therapy must be chosen based on the susceptibility results
- Echocardiography is not mandatory (5)
- Catheter retained (11)
 - Antimicrobial therapy for 10-14 days
 - Antimicrobial therapy must be chosen based on the susceptibility results
 - ALT for 10-14 days
 - Echocardiography is not mandatory (5)

Candida spp.

- Removal of the catheter is mandatory
- Antifungal therapy for 14 days after the first negative blood culture (12)
- Targeted antifungal therapy must be chosen based on the susceptibility results (13)
- Echocardiography is mandatory

Bibliografia

- **Chaves, F et al. "Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: Clinical guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and (SEIMC) and the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC)." *Medicina intensiva* vol. 42,1 (2018): 5-36. doi:10.1016/j.medin.2017.09.012**
- Buetti, Niccolò et al. "Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute-care hospitals: 2022 Update." *Infection control and hospital epidemiology* vol. 43,5 (2022): 553-569. doi:10.1017/ice.2022.87
- Moriyama, Kiyoshi et al. "Risk factors associated with increased incidences of catheter-related bloodstream infection." *Medicine* vol. 101,42 (2022): e31160. doi:10.1097/MD.00000000000031160
- Pitiriga, Vassiliki et al. "Central venous catheter-related bloodstream infection and colonization: the impact of insertion site and distribution of multidrug-resistant pathogens." *Antimicrobial resistance and infection control* vol. 9,1 189. 1 Dec. 2020, doi:10.1186/s13756-020-00851-1
- Buetti, Niccolò et al. "Risk of infections in intravascular catheters in situ for more than 10 days: a post hoc analysis of randomized controlled trials." *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* vol. 29,9 (2023): 1200.e1-1200.e5. doi:10.1016/j.cmi.2023.05.025
- Lin, Pei-Chin et al. "Revisiting factors associated with blood culture positivity: Critical factors after the introduction of automated continuous monitoring blood culture systems." *Medicine* vol. 101,30 e29693. 29 Jul. 2022, doi:10.1097/MD.00000000000029693

Bibliografia

- Dhaliwal, Manreet, and Nick Daneman. "Utility of Differential Time to Positivity in Diagnosing Central Line-Associated Bloodstream Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* vol. 77,3 (2023): 428-437. doi:10.1093/cid/ciad225
- Bouza, E et al. "Can microbiologists help to assess catheter involvement in candidaemic patients before removal?." *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* vol. 19,2 (2013): E129-35. doi:10.1111/1469-0691.12096
- Safdar, Nasia et al. "Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection." *Annals of internal medicine* vol. 142,6 (2005): 451-66. doi:10.7326/0003-4819-142-6-200503150-00011
- Hebeisen, Ursula Patricia et al. "Catheter-related bloodstream infections with coagulase-negative staphylococci: are antibiotics necessary if the catheter is removed?." *Antimicrobial resistance and infection control* vol. 8 21. 29 Jan. 2019, doi:10.1186/s13756-019-0474-x
- Almeida, Beatriz M et al. "Interventions for treating catheter-related bloodstream infections in people receiving maintenance haemodialysis." *The Cochrane database of systematic reviews* vol. 4,4 CD013554. 1 Apr. 2022, doi:10.1002/14651858.CD013554.pub2
- Eljaaly, Khalid et al. "Systematic Review and Meta-analysis of the Safety of Antistaphylococcal Penicillins Compared to Cefazolin." *Antimicrobial agents and chemotherapy* vol. 62,4 e01816-17. 27 Mar. 2018, doi:10.1128/AAC.01816-17

Bibliografia

- Miller, William R et al. "The Cefazolin Inoculum Effect Is Associated With Increased Mortality in Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia." *Open forum infectious diseases* vol. 5,6 ofy123. 23 May. 2018, doi:10.1093/ofid/ofy123
- Weis, S et al. "Cefazolin versus anti-staphylococcal penicillins for the treatment of patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia." *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* vol. 25,7 (2019): 818-827. doi:10.1016/j.cmi.2019.03.010
- Legg, Amy et al. "Optimal drug therapy for *Staphylococcus aureus* bacteraemia in adults." *Current opinion in critical care*, 10.1097/MCC.0000000000001072. 28 Jul. 2023, doi:10.1097/MCC.0000000000001072
- Hidalgo-Tenorio, Carmen et al. "DALBACEN cohort: dalbavancin as consolidation therapy in patients with endocarditis and/or bloodstream infection produced by gram-positive cocci." *Annals of clinical microbiology and antimicrobials* vol. 18,1 30. 19 Oct. 2019, doi:10.1186/s12941-019-0329-6
- Venturini, Sergio et al. "Dalbavancin in catheter-related bloodstream infections: a pilot study." *Le infezioni in medicina* vol. 31,2 250-256. 1 Jun. 2023, doi:10.53854/liim-3102-14
- Lee, Y-M et al. "Clinical impact of delayed catheter removal for patients with central-venous-catheter-related Gram-negative bacteraemia." *The Journal of hospital infection* vol. 99,1 (2018): 106-113. doi:10.1016/j.jhin.2018.01.004
- Minejima, Emi et al. "Defining the Breakpoint Duration of *Staphylococcus aureus* Bacteremia Predictive of Poor Outcomes." *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* vol. 70,4 (2020): 566-573. doi:10.1093/cid/ciz257

Bibliografia

- Maraolo, Alberto Enrico et al. "Daptomycin versus Vancomycin for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection with or without Endocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Antibiotics (Basel, Switzerland)* vol. 10,8 1014. 21 Aug. 2021, doi:10.3390/antibiotics10081014
- Tong, Steven Y C et al. "Effect of Vancomycin or Daptomycin With vs Without an Antistaphylococcal β -Lactam on Mortality, Bacteremia, Relapse, or Treatment Failure in Patients With MRSA Bacteremia: A Randomized Clinical Trial." *JAMA* vol. 323,6 (2020): 527-537. doi:10.1001/jama.2020.0103
- Rosselli Del Turco, Elena et al. "How do I manage a patient with enterococcal bacteraemia?" *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* vol. 27,3 (2021): 364-371. doi:10.1016/j.cmi.2020.10.029
- Rosselli Del Turco, Elena et al. "Treatment duration for central line-associated infection caused by Enterococcus spp.: a retrospective evaluation of a multicenter cohort." *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* vol. 41,9 (2022): 1203-1206. doi:10.1007/s10096-022-04481-w
- Badia-Cebada, Laia et al. "Randomized Clinical Trial of the Need for Antibiotic Treatment for Low-Risk Catheter-Related Bloodstream Infection Caused by Coagulase-Negative Staphylococci." *Antibiotics (Basel, Switzerland)* vol. 12,5 839. 1 May. 2023, doi:10.3390/antibiotics12050839

Bibliografia

- Ruiz-Ruigómez, María, and Jose María Aguado. "Duration of antibiotic therapy in central venous catheter-related bloodstream infection due to Gram-negative bacilli." *Current opinion in infectious diseases* vol. 34,6 (2021): 681-685. doi:10.1097/QCO.0000000000000763
- Schrenzel, Jacques et al. "A randomized clinical trial to compare fleroxacin-rifampicin with flucloxacillin or vancomycin for the treatment of staphylococcal infection." *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* vol. 39,9 (2004): 1285-92. doi:10.1086/424506
- Vazquez, Jose et al. "Evaluation of an early step-down strategy from intravenous anidulafungin to oral azole therapy for the treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis: results from an open-label trial." *BMC infectious diseases* vol. 14 97. 21 Feb. 2014, doi:10.1186/1471-2334-14-97